

Aus der Universitäts-Augenklinik des Kantonsspitals Zürich
Direktor: Prof. Dr. Marc Amsler

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. Fl. Verrey

Wirkung von Adrenalin und Acetylcholin auf die unter Atropin, Pilocarpin oder Eserin stehende Iris des Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt durch
PETER BLEIKER
von Wattwil SG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Marc Amsler und P.-D. Dr. Fl. Verrey

ZÜRICH 1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Augenklinik des Kantonsspitals Zürich
Direktor: Prof. Dr. Marc Amsler

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. Fl. Verrey

Wirkung von Adrenalin und Acetylcholin auf die unter Atropin, Pilocarpin oder Eserin stehende Iris des Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt durch
PETER BLEIKER
von Wattwil SG

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Marc Amsler und P.-D. Dr. Fl. Verrey

ZÜRICH 1953

Buchdruckerei Dietschi & Cie. AG., Olten



I N H A L T

Einleitung	5
Die Pupille	
a) Anatomie	6
b) Innervation	6
c) Physiologie	8
Auf die Pupille wirkende Pharmaka	
1. Körpereigen	
Adrenalin	10
Acetylcholin	11
2. Körperfremd	
Atropin	11
Pilocarpin	12
Eserin	12
Eigene Versuche	
a) Problemstellung	13
b) Versuchsanordnung	13
c) Beschreibung der Versuche	15
Abbildungen	22
Diskussion der Ergebnisse	
a) Zusammenfassung der Problemstellung und des Vorgehens	39
b) Besprechung der Versuche	39
c) Betrachtung der Ergebnisse im Zusammenhang mit bestehender Literatur	42
d) Fehlerquellen und Mängel	43
Schlußfolgerungen	45
Literaturverzeichnis	46
Curriculum vitae	48

EINLEITUNG

Die chemischen Mediatorsubstanzen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems haben im Verlauf der letzten Jahre eine immer größer werdende klinische Bedeutung erlangt, so auch auf dem Gebiete der Augenheilkunde. Hier interessierten besonders die Einwirkungen auf die Irismuskulatur.

Für die Anatomie und Physiologie bildete die Iris schon seit langem ein wichtiges Forschungsgebiet. Langley und Anderson (1892) haben isolierte Irisstücke untersucht; später hat besonders Poos die isolierte, blutleere Iris verwendet, um Gefäßfüllungsunterschiede auszuschließen. Poos hat den *Musc. sphincter iridis* und *Musc. dilatator iridis* einzeln isoliert, um ihre Reaktionen auf Pharmaka untersuchen zu können. Für Beobachtungen und Messungen stellt die Irismuskulatur ein geeignetes Objekt dar. Immer wieder fiel dabei auf, wie kleinste Mengen dieser Mediatorsubstanzen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, wenn sie in Kontakt mit der Iris gebracht wurden, eine rasch einsetzende und deutliche Wirkung aufwiesen.

An der Universitäts-Augenklinik Zürich wurde diese Tatsache durch Herrn Prof. Dr. M. Amsler und Herrn P.-D. Dr. Fl. Verrey auch am Patientenauge bestätigt. Sowohl bei den Vorderkammerpunktionen als auch bei größeren, die Vorderkammer eröffnenden Eingriffen wurden Lösungen dieser Substanzen appliziert und ihre Wirkung auf die Pupille studiert. Ein Anwendungsgebiet fand sich in der Folge bei Staroperationen. Für die Linsenextraktion erwies es sich als vorteilhaft, wenn die Pupillenweite spielerisch erweitert und verengt werden konnte, indem man einmal eine adrenalinhaltige, dann eine acetylcholinhaltige Lösung in die Vorderkammer eintropfte und man auf diese Weise die Pupillenweite sofort den augenblicklichen Erfordernissen anpassen konnte. Die Reaktionen sind reversibel und können immer wieder durch die Gegensubstanz ausgeglichen werden.

Im Verlaufe dieser Beobachtungen stellte sich die Frage, ob diese chemischen Mediatorsubstanzen auch auf die durch Atropin, Pilokarpin oder Eserin vorbehandelte Iris Einfluß gewinnen könnten. Zu diesem Antagonismus zwischen körperfremden und körpereigenen Pharmaka soll diese Arbeit einen kleinen Beitrag leisten.

Die Pupille

a) Anatomie

In dem bindegewebigen Irisstroma kann man ein vorderes und ein hinteres Stromablatt unterscheiden, die von einer sehr locker gebauten, gefäßreichen Schicht, der sog. Fuchs'schen Spalte, getrennt werden. Das Irisstroma ist ein kollagenes Bindegewebe, in dem auch elastisches Fasermaterial nicht fehlt. Die mehr oder weniger pigmentierten Stromazellen bilden mittels ihrer untereinander verbundenen Protoplasmafortsätze ein celluläres Reticulum. An glatter Muskulatur (ektodermaler Genese) liegt im Irisstroma — und zwar im hinteren Stromablatt — der zirkulär den Pupillenrand umgebende, in der Pupillarzone der Iris am stärksten entwickelte *Musculus sphincter pupillae*. Der ebenfalls ektodermale *Musculus dilatator pupillae* bildet eine unmittelbar hinter dem Stroma iridis gelegene flächenhafte Membran. Er stellt eine fibrillär differenzierte, kontraktile Schicht des Pigmentepithels dar, aus dem er sich entwickelt (Wolf-Heidegger). Nach Adler gleichen die Sphincter-Muskelfasern anderen glatten Muskelfasern im Körper, doch haben sie eine größere Kontraktionsfähigkeit. Die Verkürzung kann bis 87 % betragen. Die Fasern stehen mit dem Irisstroma und mit dem *Musc. sphincter iridis* in starker Verbindung.

b) Innervation

1. Kortikale Zentren für die Pupillenbewegungen

Die Zentren im Cortex, sofern dort eigentliche Zentren für die Pupillenbewegungen anzunehmen sind, spielen die Rolle von zusätzlichen Koordinationsstellen, die für die größeren Funktionen weitgehend entbehrlich sind. Die kortikale Repräsentation autonomer Funktionen obliegt der präzentralen Stirnhirnrinde (vgl. Kennard 1944). Vor dem somatomotorischen Cortex liegt die vegetative Zone; die autonomen Rindengebiete sind ungefähr entsprechend den motorischen angeordnet, und es findet sich dort eine zwar etwas diffusere, aber trotzdem deutlich fokale Verteilung von Zentren für die einzelnen autonomen Funktionsgebiete. Das autonome Band, welches sich entlang dem rostralen Rand der somatisch-motorischen Zone ausdehnt, grenzt rostral an die vorderen Stirnhirnzonen, welche für affektive Funktionen so wichtig sind. Diese beeinflussen wiederum die vegetativen Phänomene sehr stark. Im vegetativen Band liegen die Zentren für okuläre Geschehnisse, wie Tränen-

fluß, Pupillenbewegungen usw. räumlich nicht weit entfernt vom motorischen Augenfeld der Stirnhirnrinde. Jene Zentren sind es vor allem, welche dem hypothalamischen sympathischen Zentrum für Mydriase übergeordnet sind, ebenso wie dem Okulomotoriuskernegebiet für die Sphincterinnervation.

Die Frontalhirnzentren beeinflussen beide, sowohl das homolaterale als auch — überwiegend — das kontralaterale hypothalamische Zentrum, d. h. jedes diencephale Pupillenzentrum untersteht dem Einfluß beider Stirnhirnlappen. Dies gilt prinzipiell auch für inhibitorische Zentren.

Nach Adler entsteht die durch Reizung bestimmter Stirnhirnbezirke erreichte Pupillenerweiterung nicht durch Erregung von sympathischen Zentren im Cortex, sondern durch Inhibition des N. oculomotorius und somit des Musc. sphincter iridis. Auch bei den hypothalamischen Zentren für die Pupillenerweiterung nimmt er diesen Vorgang an, da bei der parasympatectomierten Iris diese Pupillendilatation nicht hervorgerufen werden kann.

2. Weiterer Verlauf der pupillenerweiternden Bahnen

Von dem im Hypothalamus gelegenen Hauptzentrum für die sympathische Mydriasis aus bis zum Auge verläuft die pupillenerweiternde Bahn wahrscheinlich ungekreuzt. Auf Höhe der letzten Cervical- und der ersten Thorakalwirbel gelangen, die Fasern zu Nervenzellen, die im lateralen Horn des Markes gelegen sind und dort das Zentrum ciliospinale (Zentrum Budge) bilden. Hier beginnt ein neues Neuron. Die für das Auge wichtigen sympathischen Fasern verlassen das Rückenmark auf Höhe von C 7—Th 2 durch die Vorderwurzeln. Dieses erste periphere Neuron gelangt bis ins Ganglion cervicale superior. Von hier ziehen Fasern zum Ganglion Gasseri, verbinden sich mit dem Ramus ophthalmicus nervi trigemini und ziehen mit dem N. nasociliaris in die Orbita. Durch die Nervi ciliares longi gelangen sie zum Auge, dringen durch die Sclera in den Subchorioidealraum, wo sie einen Plexus bilden und zum Musc. dilatator iridis vordringen.

Andere Fasern bilden einen Plexus caroticus, Plexus cavernosus. Ein Ast gelangt zum Ganglion ciliare. Durch die nervi ciliares breves erreichen sie das Auge.

3. Weiterer Verlauf der pupillenverengenden Bahnen

Auf der Höhe der vorderen Vierhügel, basal vom Aquaeductus mesencephali, am Rande des zentralen Höhlengraues, liegt das Kerngebiet der beiden Nervi oculomotorii. Es setzt sich aus einem paarigen großen Lateralkern, einem kleineren paarigen, kleinzelligen Lateralkern (Edinger-Westphal) und einem unpaarigen, ebenfalls kleinzelligen Medialkern zusammen.

Aus den großen Lateralkernen kommen die somatomotorischen Fasern für die äußeren Augenmuskeln. Die kleinzelligen Kerne, nämlich der unpaarige Medialkern und die kleinen Lateralkerne sind autonom. Aus ihnen entspringen die zur Innervation der inneren Augenmuskeln dienenden para-

sympathischen Fasern, die im Ganglion ciliare umgeschaltet werden. Der Medialkern ist dem *Musc. ciliaris* zugeordnet, der paarige Lateralkern dem *Musc. sphincter iridis*.

Im N. oculomotorius verlaufend gelangen die parasympathischen Fasern in die Augenhöhle. Hier findet sich das autonome Faserbündel im Ramus inferior, der zum *Musc. rectus nasalis*, *Musc. obliquus inferior* und *Musc. rectus inferior* zieht. Die präganglionären Fasern enden im Ganglion ciliare, das etwa 12—20 mm hinter dem Bulbus, am temporalen Umfange des *Fasciculus opticus* liegt. Die postganglionären Fasern verlassen das Ganglion ciliare als Bestandteil der *Nervi ciliares breves*, in denen sie zum Bulbus ziehen. Sie durchbrechen die Sklera in der Umgebung des *Fasciculus opticus*, verlaufen zwischen Sclera und Chorioides nach vorne zum *Corpus ciliare* und zur Iris, wo sie den *Musc. ciliaris* und den *Musc. sphincter pupillae* innervieren (Wolf-Heidegger).

c) Physiologie

1. Doppelinnervation des *Musc. sphincter iridis*

Seit 1926 ist Poos durch Untersuchungen am isolierten Dilatator und Sphincter zu der Ansicht gekommen, wonach der Sphincter eine doppelte — orthosympathische und parasympathische — Innervation hat. Er beobachtete, daß der isolierte Sphincter durch Adrenalin zur Erschlaffung gebracht wird. Der Sphincter würde zu denjenigen Muskeln gehören, welche durch den Sympathicus inhibitorisch beeinflußt werden. Der Dilatator schafft den tonischen Hintergrund, der Sphincter aber übernimmt die für den Sehakt wichtigen Reaktionen, und zwar auch nach sympathischer Denervierung der Iris. Der Sphincter ist der Hauptmotor der Pupille. Dem Dilatator kommt die Rolle eines sog. Sperrmuskels zu, der sich vermöge seiner gleitenden Sperrfähigkeit dem veränderten Pupillendurchmesser anpaßt. Durch ihn wird eine bestimmte Pupillenweite als Dauereinstellung fixiert und auf diesem tonischen Hintergrund spielen sich dann die lebhaften Bewegungen des Sphincters ab, wobei aber auch der Dilatator koordinierte Tonusschwankungen erfährt.

2. Neuro-humorale Theorie

Wölflin, Budge und Waller fanden, daß nach Reizung des Sympathicus die Mydriase langsam auftrat, während nach Reizung des N. oculomotorius die Miosis sich rascher einstellte. Die relativ große Latenz beruht auf der Dauer der Abscheidungsstätigkeit der Mediatorsubstanz. Man stellte sich vor, daß die experimentelle (oder natürliche) Reizung der präganglionären Nerven folgende Vorgänge nach sich zieht: Weitergabe des Impulses an die Synapsen durch Freiwerden von Acetylcholin, Durchgang durch das periphere Neuron, an dessen Endigung ein adrenalinähnlicher Stoff, genannt Sympathin, frei wird, Wirkung dieses Mediators (nach evtl. Umwandlung durch Fermente, sofern es sich um inhibitorische Effekte handelt) auf die innervierte Schlüssel-

zelle und nachherige Ausbreitung auf das ganze Organ, welches dann den Reiz in spezifischer Weise beantwortet.

Adler unterscheidet 2 Arten von Sympathin, einmal das Sympathin E, das die durch das sympathische Nervensystem innervierte Gewebe erregt und das Sympathin I, das dieselben inhibitorisch beeinflusst. Mehrere Stoffe dienen vermutlich als Antagonisten zu Sympathin, worunter der wichtigste die Aminoxydase sein dürfte.

An den Nervenendigungen des parasympathischen Systems bildet sich als Effektor-Substanz Acetylcholin. Ein besonders eindeutig nachgewiesenes Ferment, die Cholinesterase, findet sich beinahe in allen Geweben. Acetylcholin wird durch sie hydrolysiert und dadurch unwirksam gemacht. Inwieweit neben der humoralen Übertragung noch ein elektrischer Leitungsmodus eine Rolle spielt, kann hier nicht weiter erörtert werden (Dualistische Theorie von Byrne etc.).

Auf die Pupille wirkende Pharmaka

1. Körpereigen

Adrenalin

Die mydriatische Wirkung des Adrenalins wurde im Jahre 1898 durch Lewandowsky beschrieben. Wie auch andere Autoren erzielte er durch Instillierung von Adrenalin keine Mydriase. Bei intravenöser Injektion jedoch sah er beim Versuchstier eine Erweiterung der Pupille, ein Zurücktreten der Membrana nictitans, eine Lidspaltenerweiterung und eine Protrusio der Bulbi. Spätere Forscher stellten immer wieder fest, daß die Konzentration der adrenalinhaltigen Lösung unphysiologisch gesteigert werden mußte, wenn durch Instillation eine deutliche Mydriasis erreicht werden sollte. So ruft die Applikation einer 2 %igen Lösung beim Menschen starke Reizerscheinungen und heftige Schmerzen hervor. Fast ausnahmslos wird jedoch dadurch beim gesunden Menschenauge eine Mydriase erreicht (vgl. Verjaal und Howell 1934), während eine einpromillige Lösung unwirksam ist.

Die isolierte Iris reagiert nach Poos (1927) noch auf Adrenalin in der Konzentration von 1 : 500 000 000, womit verglichen die Applikation von zwei-prozentiger Lösung reichlich massiv erscheint.

An sich ist Adrenalin ein starkes Mydriaticum, das nur deshalb als schwach imponiert, weil es Mühe hat, die Iris zu erreichen. Einmal dürften vasokonstriktorische Substanzen wie Adrenalin nur in ganz geringem Grade durch die Conjunktiven resorbiert werden. Es ist demnach bei Instillation wichtig, die Diffusion durch die Cornea auf alle möglichen Arten zu erleichtern, wie dies durch horizontale Lagerung erreicht wird. Valerio und Blum zeigten weiterhin, daß einpromilliges Adrenalin deutlich wirksam wird, wenn es mit einer benetzenden (hydrophilen) Substanz, welche die Grenzflächenspannung herabsetzt, kombiniert wird. Als Netzmittel (wetting agent, substance mouillante) wirkt vor allem Percain, das die Adrenalinwirkung außerordentlich verstärkt. Sie beobachteten ferner, daß bei älteren Leuten instilliertes Adrenalin gesetzmäßig besser wirkt, also besser eindringt.

Nach Tinel ist die Aktion des Adrenalins stark wechselnd und hängt ab von der Tierart, der Dosis, dem Milieu, der Temperatur, dem vegetativen Tonus, der Anwesenheit anderer Hormone und verschiedener pharmakologischer Substanzen.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß die Wirkung eines Mydriaticums je nach der Wirkungs-dosis ganz oder teilweise durch den Lichtver-

engerungsreflex der Pupille (Netzhautadaptation) aufgehoben wird und andererseits die Wirkung eines Mioticums je nach der Wirkungs-dosis ganz oder teilweise durch den Dunkelerweiterungsreflex der Pupille aufgehoben wird (vgl. Poos, 1949).

Acetylcholin

Nach W. R. Heß ist Acetylcholin bei Instillation auffallend wenig wirksam gegenüber dem körperfremden Pilocarpin. Offenbar bildet die Cornea durch ihr Epithel oder Endothel eine Schranke, welche den körpereigenen Wirkstoff am Orte seiner physiologischen Funktion beisammen hält. Untersuchungen von H. v. Brücke, H. F. Hellauer und K. Umrath ergaben einen Acetylcholin-gehalt der Kaninchencornea von 13 gamma/g. Die Anhäufung des Acetylcholins im Hornhautepithel macht dieses mit 100—200 gamma/g zum acetylcholinreichsten der bisher untersuchten Gewebe. Im Gegensatz zu anderen Geweben ist dabei der Gehalt an Cholinesterase überaus gering.

In diesem Zusammenhang ist die intensive Nervenversorgung der Cornea zu erwähnen. Es handelt sich um Verzweigungen der Ciliarnerven aus dem N. nasociliaris (N. Tig 1), und zwar dürften nach Wolf-Heidegger auch trophische Fasern von Bedeutung sein. Die Nerven verlieren beim Eintritt in die Cornea ihre Markscheiden, verzweigen sich sehr stark in den vorderen drei Vierteln des Hornhautgewebes und dringen bis ins Epithel vor, wo sie sich als freie Nervenendigungen in Form von Endschlingen und Endköpfchen verlieren. Die Dichte dieser Endschlingen ist so groß, daß fast jede Epithelzelle innerviert ist.

Es scheint, daß der hohe Gehalt an Acetylcholin im Hornhautepithel in Zusammenhang steht mit der Dichte der Nervenendigungen.

Wird nun die Hornhautschranke dadurch umgangen, daß Acetylcholin direkt in die Vorderkammer injiziert wird, so tritt eine momentane Pupillenverengerung ein, viel rascher als dies durch körperfremde pupillenverengernde Pharmaka erreichbar ist.

Der Angriffspunkt des Acetylcholins ist direkt die motorische Endplatte und wird hier sukzessive durch die vorhandene Cholinesterase inaktiviert.

2. Körperfremd

Atropin

Die Atropinmydriase kann durch Reizung des Sympathicus noch vergrößert werden. So ist auch die Atropinmydriase bei Sympathicotonikern größer als bei Vagotonikern. Auch Kokain, eine Substanz, die auf die Peripherie der sympathischen Innervation sensibilisierend wirkt, verstärkt sie.

Walsh nimmt an, daß es sich bei der Atropinmydriase um eine passive Bewegung handle und nicht um eine aktive Kontraktion des Dilator pupillae.

Klar ersichtlich wird die Wirkungsweise und der Angriffspunkt durch die Darstellungen von Adler. Atropin hat darnach die größere Affinität zur mo-

torischen Endplatte als Acetylcholin und blockiert sie vorübergehend. Magitot zeigte an Hand von Tierversuchen, daß die parasympathischen Fasern trotz Atropin mit der Produktion von Acetylcholin fortfahren.

Den gleichen Wirkungsmechanismus weisen auch Homatropin und Scopolamin auf.

Pilokarpin

Nach Heymans ist die Intensität und Dauer der Pilokarpin- und Eserinwirkung bei gesunden Menschen sehr unterschiedlich. Diese Schwankungen sind beim Glaukomatösen noch größer. Heymans wie auch Magitot beobachteten, daß Pilokarpin im Gegensatz zu Eserin auch noch nach Durchtrennung des N. oculomotorius und nach Exstirpation des Ganglion ciliare wirksam blieb. Ja, die Iris erschien darnach gegenüber Pilokarpin sensibilisiert.

Adler findet den Wirkungsmechanismus des Pilokarpins ähnlich wie den des Acetylcholins. Der Angriffspunkt liegt auf Höhe der motorischen Endplatte. (An der gleichen Stelle greifen auch Muscarin, Doryl, Mecholyl und die Furmethide an.)

Eserin

1863 beschrieb Fraser erstmals die Wirkungen und die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten des Eserins. Nach Magitot verhindert es die Hydrolyse des Acetylcholins, was zur Ausbildung einer Miosis führt. Diese verschwindet nach Durchtrennung des N. oculomotorius, weil damit die Acetylcholinproduktion aufhört. Diese Ansicht wird durch einen interessanten Versuch von W. R. Heß, 1950, belegt. Er fand am isolierten Sphincter bei Zugabe von Eserin eine langsame spontane Zunahme der Muskelspannung. Diese beruht auf einer autonomen und fortlaufenden Bildung von Acetylcholin, dessen Zerlegung durch Eserin gehemmt wird, so daß es sich anreichert. Im Anwachsen der Kraft zeichnet die Kurve direkt die Bildungsgeschwindigkeit des Acetylcholins.

Auch Walsh und Adler sehen die Wirkung des Eserins in der Hemmung der Cholinesterase.

Eigene Versuche

A. PROBLEMSTELLUNG

Es ist durch tierexperimentelle Untersuchungen der Einfluß der körpereigenen Mediatorsubstanzen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems auf die mit den gebräuchlichen körperfremden Mydriatica und Miotica (Atropin/Pilokarpin/Eserin) vorbehandelte Iris zu untersuchen.

Als Versuchstiere wurden Kaninchen gewählt. Die Atropin-, Pilokarpin- und Eserinlösungen wurden in üblicher Weise instilliert. Ich war mir dabei bewußt, daß die Instillationsmethode eine ungenaue ist, da, trotz konstanter Tropfenzahl, die zur Iris gelangende Menge der Wirksubstanz stark variieren kann. Tränensekretion, Durchlässigkeit der Cornea, Resorbiertätigkeit der Conjunktiven sind von Fall zu Fall verschieden.

Als Grundlage für die antagonistischen Versuche mußte zuerst das räumliche und zeitliche Verhalten der Pupillen nach Applikation der körpereigenen und körperfremden auf die Iris wirkenden Pharmaka gekannt werden.

Wie aus den voranstehenden Ausführungen ersichtlich ist, konnte für Adrenalin und Acetylcholin die Instillationsmethode nicht verwendet werden. Die Vorderkammerpunktion erwies sich als geeignet, diese Stoffe in direkten Kontakt mit der Iris zu bringen. Dabei konnte die Menge des applizierten Wirkstoffes genau dosiert werden. Immerhin muß gesagt werden, daß kleine Mengen des wirkstoffhaltigen Kammerwassers durch den limbusnah gesetzten Stichkanal nach außen abfließen konnte. Dadurch, daß man diesen Kanal möglichst fein lammelär anbrachte, suchte man diese Fehlerquelle nach Möglichkeit zu eliminieren.

B. VERSUCHSANORDNUNG, VORGEHEN

In einer entsprechenden Kiste fixiert wurden die Kaninchen in einer Dunkelkammer placiert, 1,20 m von einer 15 Lux starken Lichtquelle entfernt, das zu untersuchende Auge der Lichtquelle zugewendet.

Die Pupillengröße wurde mittels eines Pupillometers bestimmt, dessen Genauigkeit 0,5 mm betrug. Bei einiger Übung konnten 0,25 mm abgeschätzt werden. Die in Viertelsmillimeter angegebenen Meßwerte sind demnach nicht als absolut genau anzusehen. Gemessen wurde der vertikale Pupillendurchmesser.

Nach Bestimmung der Ausgangsweite wurden 2 Tropfen der zu untersuchenden Lösung instilliert. Es erfolgte darnach eine relativ rasche Änderung des Pupillendurchmessers, so daß die Ablesungen anfangs in möglichst kurzen Abständen erfolgen mußten. Ich trachtete darnach, die Weite jede 2. Minute zu bestimmen. Während der Rückbildungszeit zur Ausgangsgröße genügten Messungen in Abständen von 5 Minuten.

Da sich die Versuche über Stunden erstreckten und die Kaninchen regelmäßig nach zirka drei Stunden unruhig wurden, so daß die Fixation in der Kiste ungenügend wurde und daher keine genauen Ablesungen gemacht werden konnten, mußten die Versuche oft bis viermal angesetzt werden, um die Spätwirkung des Pharmakons zu kontrollieren. Bei sehr starker Erregung der Tiere waren vorübergehende Pupillenerweiterungen und Verengerungen zu beobachten.

Während es ohne weiteres möglich war, die Untersuchungen am nicht narkotisierten Tier auszuführen, gelang dies bei den Vorderkammerpunktionen nicht. Trotz reichlicher Lokalanästhesie mit zweiprozentiger Larocainlösung zuckte das Tier meist während der Injektion der Versuchslösung heftig. Dabei muß es regelmäßig zur Traumatisierung der umgebenden Gewebe gekommen sein. Innerhalb weniger Minuten entwickelte sich eine entzündliche Vorderkammerreaktion mit milchig-flockiger Trübung des Kammerwassers. Die Bildung vorderer Synechien zur inneren Stichkanalöffnung war die Regel. Die Pupillen verengten sich auf mittlere Werte und wiesen keine oder nur noch sehr träge pharmakodynamische Reaktionen auf. Diese Erscheinungen machten die Versuche illusorisch.

Numal in eine Ohrvene injiziert erwies sich als geeignetes Narkotikum. Mit zirka 0,4 ccm Numal pro Kilogramm Körpergewicht wurde eine genügende Narkosetiefe mit guter Erschlaffung der Muskulatur erreicht. Das narkotisierte Tier wurde in ein festes Tuch eingerollt und dadurch fixiert. Zugleich wurde so ein guter Wärmeschutz der narkotisierten und in diesem Zustande empfindlichen Tiere erreicht. Auch wurde das saubere Arbeiten erleichtert.

Um reflektorische Zuckungen zu verhindern erwies es sich als vorteilhaft, mit einigen Tropfen zweiprozentiger Larocainlösung eine Lokalanästhesie zu machen. Nahe am Limbus wurde eine Jodmarke gesetzt. Mit einem feinen Discisionsmesser gelangte man im Bereich der Jodmarke mühelos in die Vorderkammer und setzte dadurch eine feine lammelläre Öffnung (Angabe von Herrn Dr. Fl. Verrey). Durch die gesetzte Öffnung glitt man leicht mit einer Injektionsnadel Nr. 20 in die Vorderkammer. Nach Abfließenlassen von zirka 2 Tropfen Kammerwasser wurde die Versuchslösung mit einer Mantoux-spritze injiziert.

Eine Hilfsperson hielt während dieser Prozedur, aufgestützt auf eine feste Unterlage, den Kopf des Tieres und fixierte die Lider.

C. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Antagonistische Wirkung von Atropin — Acetylcholin

Sowohl Atropin als auch Acetylcholin greifen an der motorischen Endplatte an. Atropin scheint jedoch die größere Affinität zu dieser zu besitzen. Die physiologische Acetylcholinproduktion scheint nicht groß genug zu sein, um die Atropinwirkung aufzuheben. Man könnte sich vorstellen, daß eine zusätzliche Acetylcholingabe dies zu erreichen vermöchte.

a) Atropin-Leerversuche:

Auf Abbildung Nr. 1 (S. 22) findet sich eine Zusammenstellung von je 4 Einzelversuchen an beiden Augen eines grauweißen Kaninchens von 3 kg Körpergewicht. Jeder einzelne Punkt der Kurve entspricht einer Messung des vertikalen Pupillendurchmessers. Durch das Zusammenstellen von Einzelversuchen entsteht eine bestimmte Bandbreite. Diese Streuung kann bedingt sein durch unterschiedliche Mengen der zur Iris gelangenden Wirksubstanz, durch Ungenauigkeit beim Ablesen der Pupillenweite oder durch physiologische Schwankungen derselben, wie sie bei starker Erregung der Tiere beobachtet werden konnten.

Ziemlich genau 20 Minuten nach Instillation von 2 Tropfen einer einprozentigen Lösung von Atropinum sulfuricum erreicht die Pupillenweite den Kulminationspunkt. Anschließend folgt eine konstante, annähernd linear verlaufende Rückbildung, bis nach gut 12 Stunden die Ausgangsgröße erreicht ist.

b) Acetylcholin-Versuche:

Als Ausgangsmaterial wurde Acetylcholin Roche, Ampullen zu 0,1 g Trockensubstanz, verwendet. Lösung in 1 ccm Aqua bidest. und Auszählen dieses Kubikzentimeters in Tropfen von einer Injektionsnadel Nr. 20, die ich mir so herrichtete, daß mit ziemlicher Regelmäßigkeit 100 Tropfen gebildet wurden. In 10 ccm physiologische Kochsalzlösung wurde nun eine bestimmte Tropfenzahl gebracht. Diese Lösung wurde nun für die Injektion in die Vorderkammer verwendet. Beispiel: Wurden 10 Tropfen der Stammlösung in die 10 ccm physiologische NaCl-Lösung gebracht, so enthielt diese nun 0,01 g Acetylcholin. Wurde davon 0,1 ccm in die Vorderkammer injiziert, so gelangte damit 0,0001 g Acetylcholin dorthin.

Zu Abbildung 2 (Seite 23):

Kaninchen 4, Numalnarkose. Nach Excitationsstadium ruhiger Schlaf. Ausgangsgröße der linken Pupille 8 mm.

Auf Injektion von 0,001 mg Acetylcholin verkleinert sich der Pupillendurchmesser momentan auf 6 mm. Nach 6 Minuten zweite Injektion von 0,001 mg Acetylcholin;

sofortige weitere Reduktion auf 5 mm. Während der folgenden zwei Minuten erweitert sich die Pupille auf 7 mm. Auf eine dritte Injektion von diesmal 0,04 mg Acetylcholin verengt sich die Pupille sofort auf 5 mm, geht dann im Verlaufe der nächsten drei Minuten auf 3,5 mm zurück. Die nun langsam einsetzende Erweiterung wird durch Injektion von 0,002 mg Adrenalin beschleunigt. Innerhalb von 10 Minuten erweitert sich die Pupille von 5,5 auf 7,25 mm. Diese relativ träge Reaktion auf Adrenalin läßt sich durch die inzwischen einsetzende entzündliche Vorderkammerreaktion mit Trübwerden des Kammerwassers erklären. Das vor der Adrenalininjektion abgesogene Kammerwasser wies eine dreifach positive Pandy-Reaktion auf.

Zu Abbildung 3 (Seite 23):

Kaninchen 8, 2 kg Körpergewicht, 1,5 ccm Numal. Ausgangsweite der linken Pupille 8,25 mm. Auf Injektion von 0,1 mg Acetylcholin folgt eine momentane Pupillenverengung auf 4 mm, nach 3 Minuten 3,5 mm. Es folgt nun eine anfangs rasche, dann immer langsamer werdende Rückbildung der Miosis. Nach 4 Stunden 20 Minuten beträgt der Durchmesser 7 mm. Zu diesem Zeitpunkt kann von bloßem Auge keine Trübung des Kammerwassers beobachtet werden. Tyndall Spur.

Zu Abbildung 4 (Seite 24):

Kaninchen 9, Gewicht 3 kg, 1,5 ccm Numal. Ausgangsweite der rechten Pupille 8,5 mm. Auf Injektion von 0,2 mg Acetylcholin folgt eine Pupillenverengung auf 3,5 mm. Pupillenweite nach 50 Minuten 5 mm. Weitere Rückbildung äußerst träge.

Nach 4 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 6,25 mm

Nach 5 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 6,75 mm

Nach 7 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 6,0 mm

Nach 8 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 6,0 mm

Nach 24 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 6,5 mm

Nach 48 Std. mißt der vertikale Pupillendurchmesser 7,5 mm

(Linke Pupille siehe Abbildung 5.)

Zu Abbildung 5 (Seite 24):

Ausgangsweite der linken Pupille zirka 8,25 mm. Nach Injektion von 0,01 mg Acetylcholin verengt sich die Pupille innert 30 Sekunden auf 4,75 mm. Die Miosis bildet sich rasch zurück; nach 24 Stunden beträgt die Pupillenweite 8 mm.

c) Antagonistische Wirkung Atropin-Acetylcholin:

Zu Abbildung 6 (Seite 25):

Kaninchen 3, Gewicht 2,25 kg, 1,1 ccm Numal

Die rechte Pupille hat sich nach Instillation von 2 Tropfen einer 1%-Atropinlösung im Verlaufe von 20 Minuten von 7,25 auf 8,5 mm erweitert. Nach Injektion von 0,1 mg Acetylcholin erfolgt eine momentane Verkleinerung des Pupillendurchmessers auf 5 mm, nach 3 Minuten auf 4 mm. Rückbildung der Miosis sofort, nach 20 Minuten werden 6,5 mm gemessen. Die weitere Rückbildung verläuft träge.

Zu Abbildung 7 (Seite 25):

Die linke Pupille hat sich unter Atropin in derselben Zeit von 7 auf 8,25 mm erweitert. Nach Injektion von 0,12 mg Acetylcholin erfolgt eine momentane Reduktion auf 5 mm, nach 1 Minute auf 4,5 mm. Wie auf der rechten Seite erweitert sich die Pupille anfangs rasch (innerhalb von 15 Minuten von 4,5 auf 6,75 mm), um anschließend beinahe stationär zu bleiben.

Zu Abbildung 8 (Seite 26):

Kaninchen 5, Gewicht 2,75 kg, 1,5 ccm Numal

Im Verlaufe von 20 Minuten erweitert sich die rechte Pupille unter Atropin von 8 auf 9,75 mm. Nach Injektion von 0,4 mg Acetylcholin bildet sich der Pupillendurchmesser momentan auf 5 mm zurück, nach 8 Minuten auf 4,5 mm. Es folgt eine langsame Rückbildung; nach 1 Stunde 45 Minuten sind 8,25 mm erreicht. Bis zur vierten Stunde bleibt dieser Wert unverändert.

Zu Abbildung 9 (Seite 26):

Gleiches Kaninchen, linkes Auge. Ebenfalls nach 20 Minuten hat sich die linke Pupille unter Atropin von 8 auf 9,5 mm erweitert. Auf Injektion von 0,1 mg Acetylcholin folgt eine prompte miotische Reaktion auf 4,5 mm, nach 6 Minuten 4 mm. Nach 1 Stunde 45 Minuten wird ein Durchmesser von 7,5 mm festgestellt. Bis zur 4. Stunde bleibt dieser Wert konstant.

Zu Abbildung 10 (Seite 27):

Kaninchen 4, Gewicht 2,25 kg, 1 ccm Numal

Im Verlaufe von knapp 20 Minuten hat sich die rechte Pupille unter Atropin von 7 auf 8,5 mm erweitert. Nach Injektion von 0,12 mg Acetylcholin erfolgt eine momentane Verengerung auf 5,5 mm, nach 3 Minuten auf 4,75 mm. Die Pupille beginnt sich sofort wieder auszudehnen. Nochmalige Injektion von 0,12 mg Acetylcholin. Neuerdings momentane Reaktion (3 mm). Die Pupille erweitert sich nur langsam (6,75 mm nach 2 Stunden 25 Minuten, ungefähr Ausgangsweite). Das Kammerwasser erweist sich bei grober Prüfung nicht als vermehrt opalescent.

Zu Abbildung 11 (Seite 27):

Linke Pupille des gleichen Tieres. Im Verlaufe von 20 Minuten hat sich die linke Pupille von 7 auf 8,5 mm erweitert. Nach Injektion von 0,1 mg Acetylcholin sinkt der Pupillendurchmesser momentan auf 4,25 mm, steigt dann langsam innert 20 Minuten auf 6,25 mm an und dehnt sich anschließend nur mehr langsam aus.

2. Antagonistische Wirkung von Pilokarpin-Adrenalin und Eserin-Adrenalin

Pilokarpin und Adrenalin greifen beide an der motorischen Endplatte an. Man kann sich vorstellen, daß sie sich beide substituieren können.

Bei Eserin liegen die Verhältnisse anders. Es hemmt die Cholinesterase, so daß Acetylcholin sich anreichern kann. In der Wirkung auf die Irismuskulatur würden sich demnach Adrenalin und Acetylcholin gegenüberstehen, die beide an der motorischen Endplatte angreifen.

a) Polikarpin-Leerversuche: Abbildung 12 (Seite 28)

Folgende Darstellung setzt sich aus 4 Einzelversuchen an den Augen eines grauen Kaninchens von 3,5 kg Körpergewicht zusammen. Nach Instillation von 2 Tropfen einer 2 %-Pilokarpinlösung verengen sich die Pupillen und erreichen nach 15—20 Minuten den Umschlagspunkt. Die Pupillenausgangsweite wurde innert 4 Stunden wieder erreicht.

Als Nebenwirkung des Pilokarpins konnte regelmäßig starke Speichelsekretion beobachtet werden.

b) Eserin-Leerversuche: Abbildung 13 (Seite 29)

Die entsprechende Kurve setzt sich ebenfalls aus 4 Einzelversuchen an beiden Augen eines schwarz-weißen und eines grauen Kaninchens von 3 und 3,5 kg Körpergewicht zusammen.

Nach Instillation von 2 Tropfen einer $\frac{1}{2}$ %-Eserinlösung entwickelte sich im Verlaufe von 50—60 Minuten eine ausgeprägte Miosis. Vom Kulminationspunkt bildete sich die Pupillenweite regelmäßig bis zur 6. oder 7. Stunde zurück, blieb dann von der 7. bis zur 10. Stunde unverändert und begann sich dann wieder auszuweiten, um nach gut 14 Stunden den Ausgangswert zu erreichen.

Als Nebenerscheinungen traten ausgeprägte Speichelsekretion und häufige Urin- und Kotentleerungen auf. Sowohl bei den Pilokarpin- als auch bei den Eserinversuchen waren die Tiere allgemein unruhiger als bei den Atropinversuchen.

c) Adrenalin-Leerversuche:

Als Stammlösung diente eine einpromillige Lösung in Ampullen zu 1 ccm. Sie wurden von der Kantonsapothek Zürich hergestellt und unterstanden einer laufenden Kontrolle des Wirkstoffgehaltes.

Die Verdünnungen wurden in derselben Weise, wie beim Acetylcholin beschrieben, hergestellt. 1 ccm der Stammlösung wurde in Tropfen von der speziellen Injektionsnadel Nr. 20 ausgezählt, was mit ziemlicher Genauigkeit 100 Tropfen ergab. Eine bestimmte Tropfenzahl wurde zu 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gebracht und davon jeweils 0,1 oder 0,2 ccm in die Vorderkammer injiziert.

Zu Abbildung 14 (Seite 28):

Kaninchen 1, Gewicht 2,5 kg, Numalnarkose

Ausgangsweite der linken Pupille 7,5 mm. Eine 1. Injektion von 0,0001 mg Adrenalin hat eine paradoxe Pupillenreaktion (Verengung auf 6 mm) zur Folge. Im Verlauf von 10 Minuten Rückbildung auf 7 mm. 2. Injektion von 0,0002 mg Adrenalin. Prompte Pupillenerweiterung auf 10 mm. Rückkehr zur Pupillenausgangsweite innerhalb von 3 Stunden 10 Minuten.

Zu Abbildung 15 (Seite 30):

Kaninchen 8, Gewicht 2 kg, 1,5 ccm Numal

Ausgangsweite der rechten Pupille 8,5 mm. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin sofortige Mydriasis von 10 mm. Diese besteht 2 Stunden unverändert, bildet sich dann zurück und erreicht die Ausgangsweite nach 4 Stunden.

Zu Abbildung 16 (Seite 30):

Kaninchen 5, Gewicht 2,25 kg, Numalnarkose

Ausgangsweite der rechten Pupille 7,5 mm. Injektion von 0,001 mg Adrenalin zeitigt eine sofortige Erweiterung der Pupille auf 10,5 mm. Diesmal beginnt sich die Pupille rasch zu verkleinern und erreicht nach 2 Stunden die Ausgangsweite.

Zu Abbildung 17 (Seite 31):

Parallelversuch am linken Auge. Ausgangsweite links 7,5 mm. Auf Injektion von 0,002 mg Adrenalin spontane Erweiterung auf 11 mm, nach 10 Minuten 12 mm. Dieser Wert wird während 1 Stunde 50 Minuten gehalten. Anschließend Rückbildung der Mydriasis. Der Ausgangswert wird nach 3 Stunden 45 Min. erreicht.

d) Antagonistische Wirkung Pilokarpin-Adrenalin

Zu Abbildung 18 (Seite 31):

Kaninchen 1, Gewicht 2,5 kg, Numalnarkose

Im Verlaufe von 20 Minuten verengt sich die rechte Pupille nach Instillation von Pilokarpin von 7,25 auf 4 mm. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin folgt eine momentan einsetzende Pupillenerweiterung auf 9 mm. Nach 2 Minuten Beginn der Rückbildung; nach 1 Stunde 5 Minuten sind 6,25 mm erreicht. Bis gegen die dritte Stunde hin bleibt dieser Wert bestehen.

Zu Abbildung 19 (Seite 32):

Kaninchen 1, Gewicht 2 kg, 1 ccm Numal, Narkosedauer 3½ Stunden

Innert 20 Minuten verengt sich die rechte Pupille auf Instillation von Pilokarpin von 7,75 mm auf 5,25 mm. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin erfolgt eine augenblickliche Erweiterung auf 9,5 mm. Dieser Wert bleibt 28 Minuten lang bestehen, bildet sich dann ziemlich linear zurück. Nach 2 Stunden 50 Minuten mißt die Pupille 6,75 mm.

Zu Abbildung 20 (Seite 32):

Parallelversuch am linken Auge desselben Tieres

Unter Pilokarpin geht der Pupillendurchmesser links im Verlaufe von 20 Minuten von 7,75 auf 5 mm zurück. Momentane Pupillenerweiterung auf 9,5 mm nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin. Bis zur 10. Minute geht die Weite auf 9 mm zurück, auf welchem Werte sie 1 Stunde 20 Minuten verbleibt. Anschließend langsame Verengung, bis nach 3 Stunden 25 Minuten 7 mm erreicht werden.

Zu Abbildung 21 (Seite 33):

Kaninchen 3, Gewicht 2,25 kg, 1 ccm Numal

Excitationsstadium ausgesprochen stark. Die Atmung wird zunehmend oberflächlich und setzt, bevor die Vorderkammerpunktion gemacht werden kann, vollständig aus. Trotz des Exitus letalis wird der Versuch nicht gleich abgebrochen.

Die rechte Pupille ist unter Pilocarbin innerhalb von 15 Minuten von 8 auf 5,5 mm zurückgegangen. Nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin tritt eine momentane Erweiterung auf 9 mm ein. Während der folgenden 12 Minuten geht die Pupillenweite auf 7,75 mm zurück.

Die linke Pupille verengt sich innerhalb von 15 Min. von 8 auf 5 mm. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin Mydriasis von 9 mm. Hier ist die Rückbildung etwas rascher.

Zu Abbildung 22 (Seite 33):

Kaninchen 10, Gewicht 3 kg, 1,5 ccm Numal

Im Verlauf von 20 Minuten hat sich die rechte Pupille von 7 auf 4,5 mm verkleinert. Die Injektion von 0,001 mg Adrenalin hat eine momentane Pupillenerweiterung auf 8,75 mm zur Folge. Nach 15 Min. beträgt der Durchmesser 9,5 mm. Dieser Wert bleibt während 55 Minuten konstant. Dann Rückbildung: nach 3 Stunden sind 7 mm erreicht.

Zu Abbildung 23 (Seite 34):

Parallelversuch am linken Auge. Unter Pilocarbin hat sich der Durchmesser von 7 auf 4,5 mm zurückgebildet. Nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin erfolgt eine momentane Erweiterung der Pupille auf 8 mm. Schon nach 2 Minuten geht die Weite auf 6,75 mm zurück, steigt dann erneut an und mißt nach 1 Stunde 10 Minuten wieder 8 mm (leichte Trübung des Kammerwassers).

Zu Abbildung 24 (Seite 34):

Kaninchen 1, Gewicht 2,5 kg, 1,2 ccm Numal.

Im Verlaufe von 20 Minuten hat sich die rechte Pupille von 8 auf 4,5 mm verengt. Nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin erfolgt eine sofortige Erweiterung auf 9 mm, dann eine weitere Ausdehnung während den nächsten 2 Minuten auf 10 mm. Nun setzt eine anfangs rascher, dann langsamer verlaufende Verkleinerung des Durchmessers ein.

Zu Abbildung 25 (Seite 35):

Parallelversuch am linken Auge. Innerhalb von 20 Minuten nach Pilocarbininstillation hat sich die linke Pupille von 8 auf 4,5 mm verengt. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin momentane Erweiterung auf 8 mm. Der Pupillendurchmesser verkleinert sich rasch auf 7,5 mm. Nach 7 Minuten erneute Injektion derselben Adrenalinosis. Sofort erweitert sich die Pupille auf 9 mm, fällt in 2 Minuten auf 8,5 mm und bleibt während 46 Minuten auf dieser Weite. Nach 3 Stunden werden 8 mm gemessen.

e) Antagonistische Wirkung Eserin-Adrenalin

Zu Abbildung 26 (Seite 35):

Kaninchen 6, Gewicht 2,5 kg, Numalnarkose

Innerhalb von 55 Minuten nach Instillation von Eserin hat sich die rechte Pupille von 8 auf 4,5 mm verkleinert. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin folgt eine

momentane, kurzdauernde Erweiterung auf 6 mm. Nach 10 Minuten werden wieder 4,5 mm gemessen. Langsam beginnt sich die Miosis zurückzubilden, nach 2 Stunden 15 Minuten mißt die Pupille 6,5 mm, ein Wert, der, verglichen mit der Eserinsammelkurve, wenig über dem Kurvenbände liegt.

Zu Abbildung 27 (Seite 36):

Parallelversuch am gleichen Tier. Die linke Pupille hat sich unter Eserin innert 55 Minuten von 7 auf 4,5 mm verkleinert. Nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin erweitert sich die Pupille prompt auf 7 mm, geht während der nächsten 3 Minuten auf 6 mm zurück und weitet sich bis zur 8. Minute neuerdings auf 7 mm. Bis zur 2. Stunde bleiben die Werte um 6,5 mm.

Zu Abbildung 28 (Seite 36):

Kaninchen 3, Gewicht 2,25 kg, 1 ccm Numal.

Im Verlaufe von 60 Minuten ist die rechte Pupille von 7 auf 4 mm zurückgegangen. Nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin erfolgt eine momentane Erweiterung auf 6 mm. Nach 16 Minuten hat sich eine Miosis von 3,5 mm gebildet. Dieser Wert liegt unter dem der reinen Eserinmiosis. Der nachherige Verlauf entspricht den Werten der Eserinsammelkurve.

Zu Abbildung 29 (Seite 37):

Parallelversuche am linken Auge. Unter Eserin hat sich die linke Pupille von 7 auf 4,5 mm verengt. Nach Injektion von 0,007 mg Adrenalin momentane Pupillenerweiterung auf 7 mm; der Durchmesser steigt im Verlaufe der nächsten 25 Minuten auf 7,5 mm und bleibt während 1 Stunde 25 Minuten um diesen Wert. Nach 2 Stunden 20 Minuten werden 5,5 mm gemessen.

Zu Abbildung 30 (Seite 37):

Kaninchen 3, Gewicht 3,5 kg, 1,5 ccm Numal

Die rechte Pupille hat sich innerhalb von 60 Minuten von 7,5 auf 5 mm verkleinert. Nach Injektion von 0,001 mg Adrenalin erweitert in sich momentan auf 7 mm, geht nach 1 Minute auf 7,75 mm, fällt rasch auf 7,5 mm zurück und bleibt bis zur 50. Minute auf diesem Wert. Die Pupille verkleinert sich ziemlich gleichmäßig und mißt nach 3 Stunden 10 Minuten 5,5 mm. Erst nach 4 Stunden 30 Minuten beginnt sie sich wieder zu erweitern.

Zu Abbildung 31 (Seite 38):

Parallelversuche am linken Auge

Unter Eserin hat sich die Pupille nach 60 Minuten von 7,5 auf 5,5 mm verengt. Nach Injektion von 0,0005 mg Adrenalin folgt eine momentane Pupillenerweiterung auf 7 mm. Da sich die Pupille sofort wieder zu verkleinern beginnt, wird eine 2. Injektion von 0,001 mg Adrenalin gemacht, deren Erfolg eine sofortige Erweiterung auf 9 mm ist. Langsam geht die Pupillenweite zurück, nach 3 Stunden 30 Minuten sind 5,5 mm erreicht.

Pupillenweite nach Instillation von 2 T_n 1% Atropin. sulf.

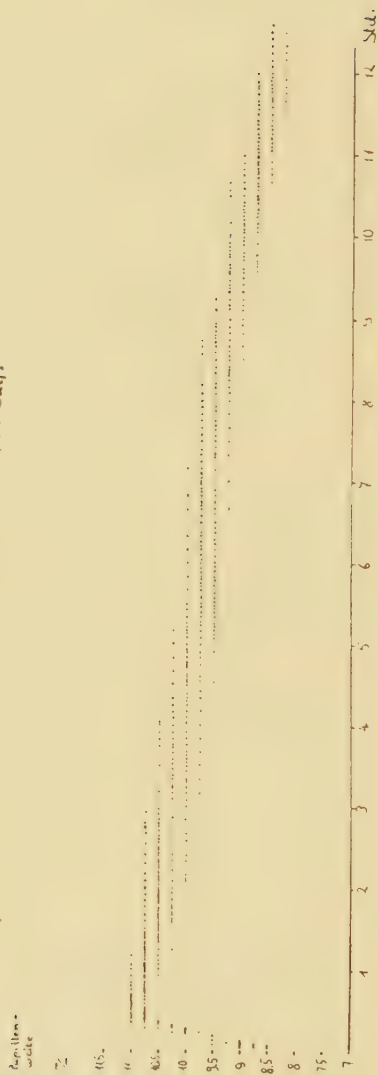
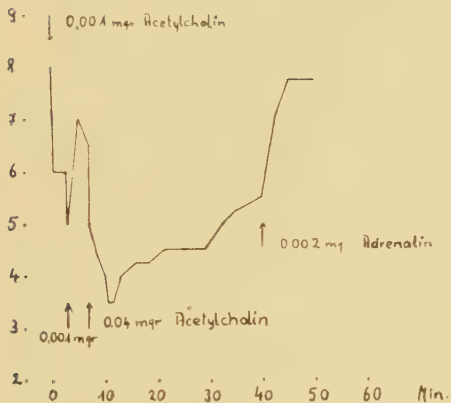


Abbildung 1

Text S. 15

Pupillenweite

$\frac{m}{m}$
40.



22.5.50

Lf. Hage K4

Abbildung 3

Text S. 15

Pupillenweite

$\frac{m}{m}$
40.

Nr.

7.6.50

KR Lf. Hage

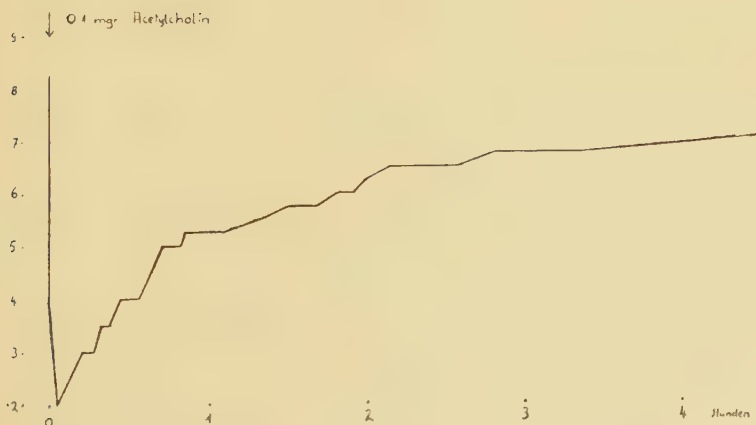


Abbildung 2

Text S. 16

Pupillenweite

mm

10.

Acetylcholin

N.

g. ↓ 0.04 mgr. Acetylcholin B. Auge



3. ↑ 0.2 mgr. Acetylcholin re Auge

2.

1.

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Text S. 16

Abbildung 4

Pupillenweite

mm

10.

Acetylcholin

N.

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

1.

0

↑ 0.04 mgr. Acetylcholin

5.6.50

11. Aug.

Minute

Text S. 16

Abbildung 5

Pupillenwerte

mm

10.

Atropin-Acetylcholin

Nr. 1

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

↑ 0,12 mg. Acetylcholin

23.5.50

Re. Auge

2.

0

1

2

3

4 Std.

Abbildung 6

Text S. 16

Pupillenweite

mm

10.

Atropin-Acetylcholin

Nr. 1

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

↑ 0,12 mgr. Acetylcholin

23.5.50

l. Auge

2.

0

1

2

3

4 Std.

Abbildung 7

Text S. 17

Pupillenweite

mm

Atropin - Acetylcholin

Nr. 3



Abbildung 10

Text S. 17

Pupillenweite

mm

Atropin - Acetylcholin

Nr. 3

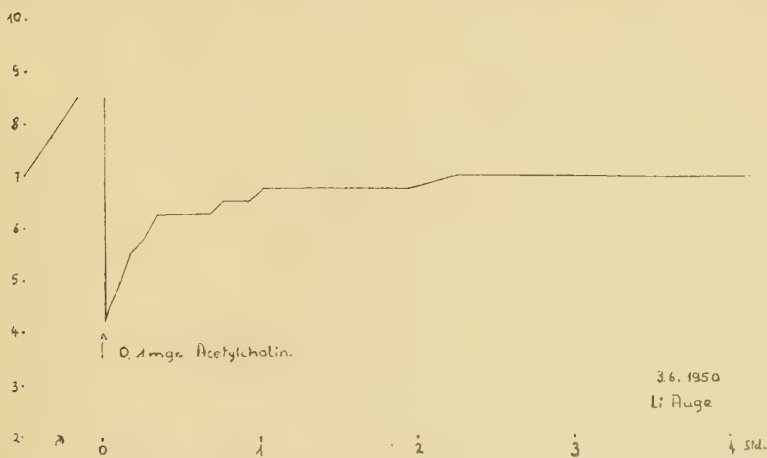
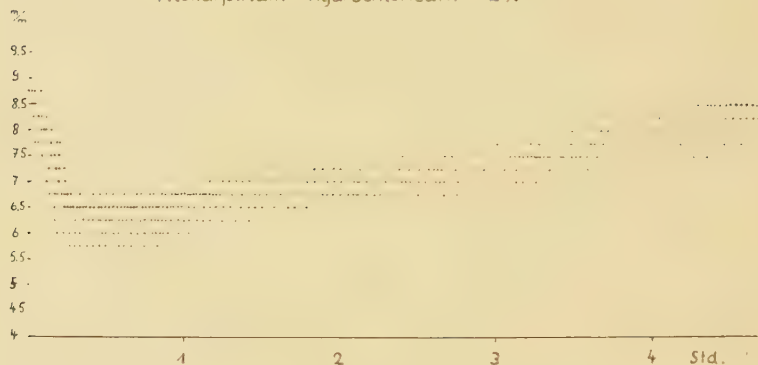


Abbildung 11

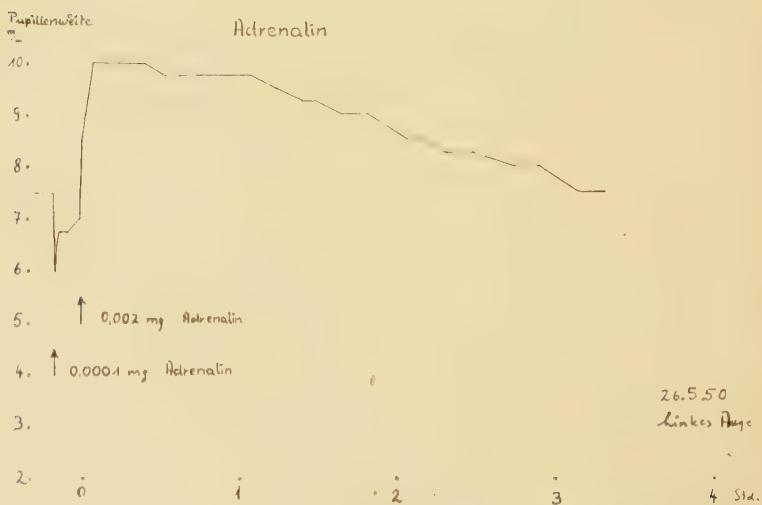
Text S. 17

Papillenweite · Pilocarpinum hydrochloricum 2%



Text S. 18

Abbildung 12



Text S. 18

Abbildung 14

Eserinum salicylicum 4/2 %

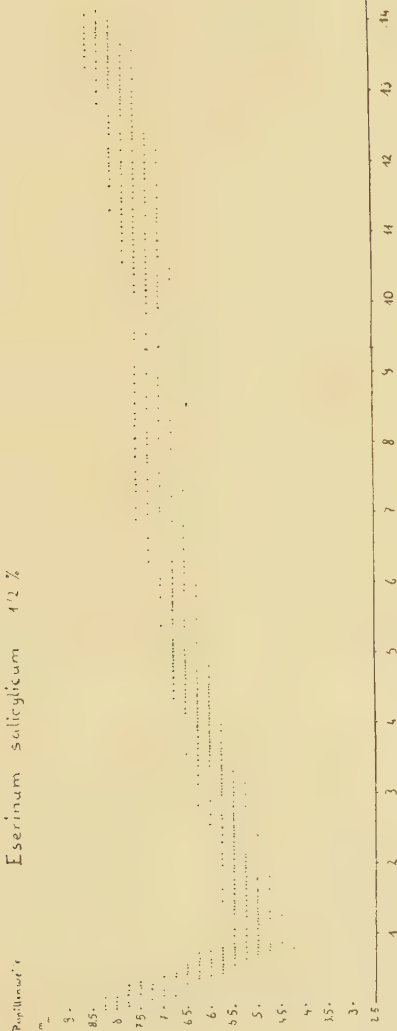


Abbildung 13

Text S. 18



Text S. 19

Abbildung 15



Text S. 19

Abbildung 16



Abbildung 17

Text S. 19

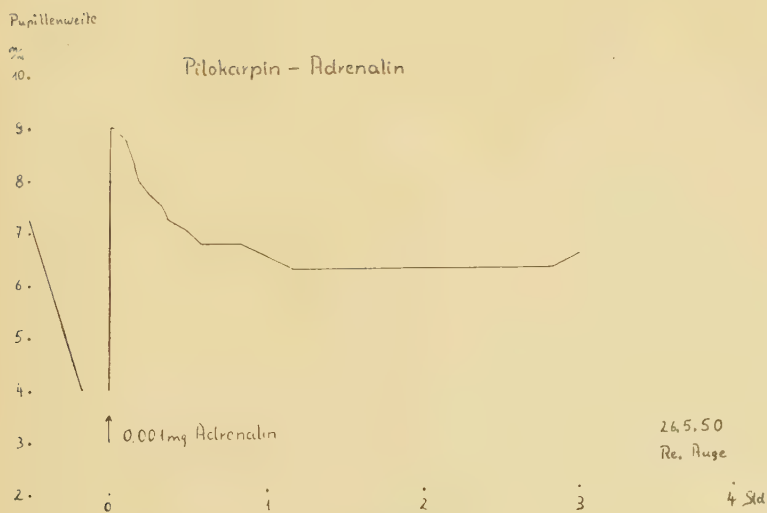
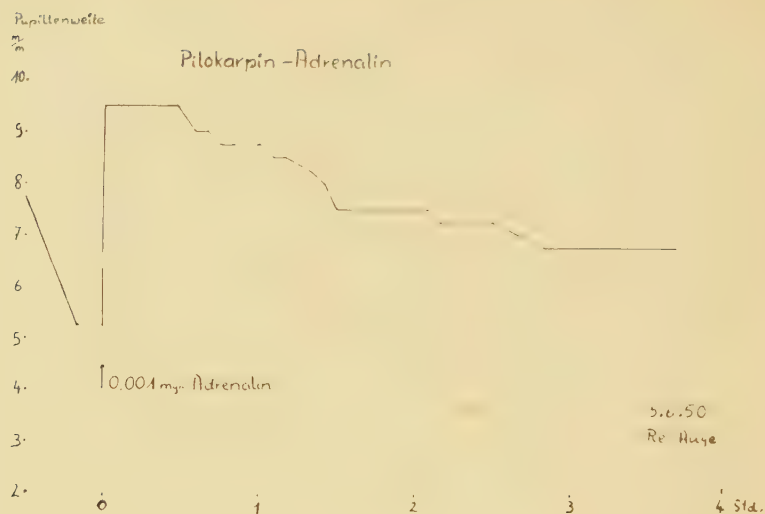


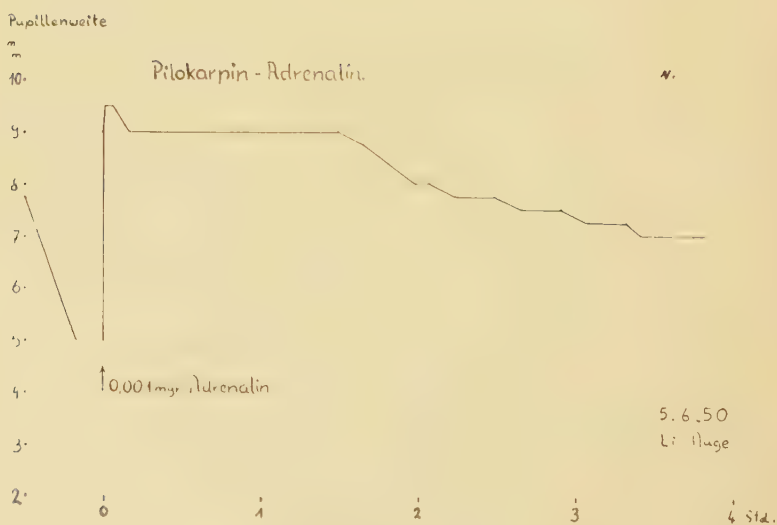
Abbildung 18

Text S. 19



Text S. 19

Abbildung 19



Text S. 19

Abbildung 20

Pupillenweite

mm

10.

Pilocarpin Adrenalin

1.

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

↑ 0.002 mgr
Adrenalin
Re Auge

↑ 0.001 mgr
Adrenalin
Li Auge

8. 6. 50

0 10 20 30

0 10 20 30 40 Min.

Abbildung 21

Text S. 19

Pupillenweite

mm

10.

Pilocarpin - Adrenalin

1.

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

↑ 0.001 mgr. Adrenalin

12. 6. 50
re Auge

0

1

2

3

4

Stk

Abbildung 22

Text S. 20

Pupillenweite

$\frac{m}{m}$

10.

Pilokarpin - Adrenalin

N.

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

↑ 0.002 mgr Adrenalin

12. 6. 50

li Auge

0

1

2

3

4 Std.

Text S. 20

Abbildung 23

Pupillenweite

$\frac{m}{m}$

10.

Pilokarpin - Adrenalin

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

↑ 0.002 mg Adrenalin

13. 6. 50

MA

rechtes Auge

0

1

2

3

4 Std.

Text S. 20

Abbildung 24

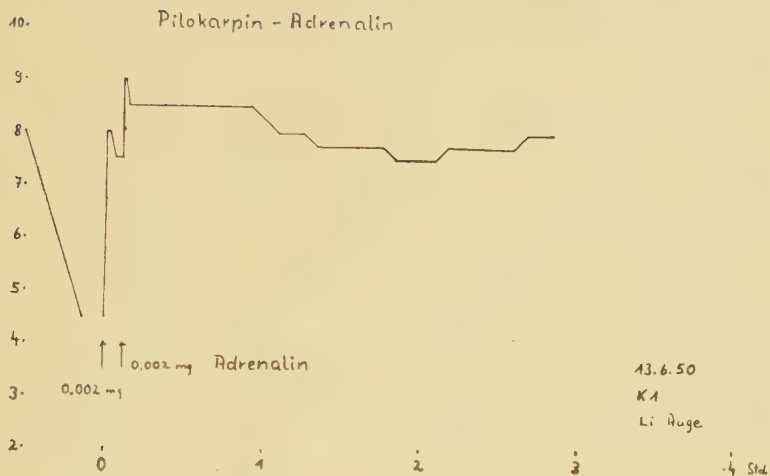


Abbildung 25

Text S. 20

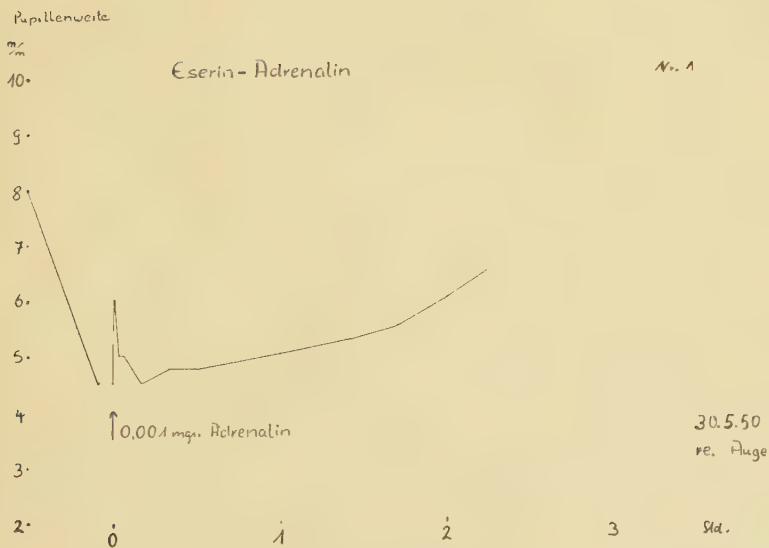


Abbildung 26

Text S. 20

Pupillenweite
mm

10.

Eserin - Adrenalin

Nr. 1

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

2.

↑ 0.002 mgr. Adrenalin

30.5.50

L: Auge

0

1

2

3

Std.

Text S. 21

Abbildung 27

Pupillenweite

10.

Eserin - Adrenalin

Nr. 2

9.

8.

7.

6.

5.

4.

3.

↑ 0.002 mgr. Adrenalin

31.5.50

re. Auge

0

1

2

3

Std.

Text S. 21

Abbildung 28

Pupillenweite

mm

10.

Eserin - Adrenalin

Nr. 2

9.

8.

7.

6.

5.

4.

↑ 0,007 mgr. Adrenalin

31.5.50

li. Auge

3.

2.

0

1

2

3

Std.

Abbildung 29

Text S. 21

Pupillenweite

mm

10.

Eserin - Adrenalin

Nr. 3

9.

8.

7.

6.

5.

↑ 0,001 mgr. Adrenalin

6.6.50

re. Auge

4.

3.

2.

0

1

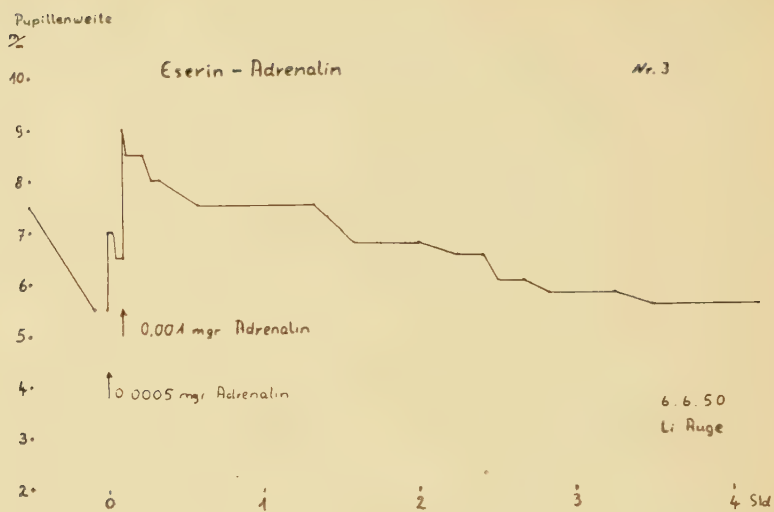
2

3

4 Std.

Abbildung 30

Text S. 21



Text S. 21

Abbildung 31

Diskussion der Ergebnisse

a) Zusammenfassung der Problemstellung und des Vorgehens

Es wurden tierexperimentelle Untersuchungen (am Kaninchenauge) über antagonistische Wirkungen körperfremder und körpereigener auf die Iris-muskulatur wirkender Pharmaka angestellt.

Zu diesem Zwecke war es notwendig, zuerst das genaue zeitliche und räumliche Verhalten der Pupille auf Instillation der gebräuchlichen Mydriatica und Miotica (Atropin, Pilokarpin, Eserin) zu kennen. Die Beobachtungen wurden in einer Dunkelkammer bei konstanten Licht- und Temperaturverhältnissen durchgeführt.

Für die genannten Stoffe wurden auf Sammelkurven je 4 Einzelversuche an beiden Augen eines Kaninchens aufgezeichnet (s. Abbildungen 1/12/13).

Für die chemischen Mediatorsubstanzen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems konnte die Instillationsmethode nicht verwendet werden, da dadurch unbestimmte, zu kleine Mengen dieser Wirkstoffe zur Iris gelangten. Die Vorderkammerpunktion eignete sich am besten, um dieselben in direkten Kontakt mit der Iris-muskulatur zu bringen.

Da die Vorderkammer des Kaninchens ausgesprochen stark zu entzündlichen Reaktionen neigt, mußte das Vorgehen möglichst schonend und auf alle Fälle ohne Traumatisierung der begrenzenden Gewebe sein. Eine Narbose konnte dabei nicht umgangen werden.

Limbusnah wurde die Cornea lammellär eröffnet. Mit möglichst feiner Injektionsnadel gelangte man, ohne einen Druck auf das Auge auszuüben, in die Vorderkammer und konnte mit einer aufgesetzten Mantoux-spritze 0,1—0,2 ccm der Versuchslösung injizieren.

b) Besprechung der Versuche

1. Acetylcholin — Atropin

Auf die nicht vorbehandelte Kanincheniris hat Acetylcholin in Dosen von 0,001—0,4 mg eine miotische Reaktion zur Folge. Mengen von 0,001—0,01 mg rufen jedoch nur kurzdauernde und wenig ausgiebige Pupillenverengerungen hervor, während die Applikation von 0,2 mg eine ausgesprochene und lang anhaltende Wirkung zeitigt. 0,1 mg verursacht eine ebensolche Miosis, doch ist dieselbe zeitlich begrenzter.

Ganz besonders imponiert die noch während dem Injizieren einsetzende Pupillenreaktion. Bis man mit der Injektionsnadel die Vorderkammer verlassen und das Pupillometer zur Hand hat, hat sich der Haupteffekt fast voll entwickelt. Der erreichte Wert wird nicht gehalten, es setzt eine anfangs ziemlich rasche, dann langsamer verlaufende Rückbildung zur Pupillenausgangsweite ein. (Vgl. Kurven 2/3/4/5). Die Wirkung von 0,1 und 0,2 mg hält über 4 Stunden an.

Betrachten wir nun die Acetylcholinwirkung auf die mit Atropin vorbehandelte Iris, so fällt, wie beim Leerversuch, die sofort einsetzende und gleich zu Beginn sich voll entfaltende Wirksamkeit dieses Stoffes auf. Dosen von 0,1—0,4 mg bewirken durchwegs miotische Pupillenreaktion. Die Pupillen verengen sich bis auf 4—4,5 mm. Eine Miosis von 2 mm, wie dies bei einem Leerversuch mit 0,1 mg Acetylcholin erreicht wurde, stellte sich nach Atropin nie ein (vgl. Kurve 3).

Betrachten wir die anschließende Kurventeile, so finden wir auf Kurve 6 (0,12 mg), 7 (0,12 mg), 8 (0,4 mg) ein anfänglich rasch verlaufendes Lösen der Miosis; nach 15—20 Minuten hat sich ein mittlerer Wert eingestellt. Kurve 9 (0,1 mg) macht hievon eine Ausnahme, der mittlere Wert wird erst nach 1 Stunde erreicht. Der zweite Teil der Rückbildungskurve zeigt einen konstanten, annähernd korizontalen Verlauf. Auf Bild 6/7/8/11 liegt diese Horizontale auf Höhe der Pupillenausgangsweite (leer) oder darüber, bei Bild 9 und 10 darunter. Bei 10 kann dies durch die zweimalige Injektion von Acetylcholin erklärt werden, bei 9 jedoch entspricht der ganze Verlauf demjenigen eines Acetylcholinleerversuches. (Bei den Leerversuchen 3 und 4 liegt das Niveau dieser Horizontalen deutlich unter der Pupillenausgangsweite.)

Acetylcholin hat also auf die mit Atropin vorbehandelte Iris wirksamen Einfluß. Der Verlauf der Atropinkurve wird grundlegend verändert. Die Atropinwirkung wird dadurch ersichtlich, daß die initiale Pupillenverengung weniger ausgiebig ist, der Haupteffekt des Acetylcholins sich rascher zurückbildet und das Kurvenendstück auf einem durchschnittlich höheren Niveau liegt.

2. Adrenalin — Pilokarpin

Mengen von 0,001 und 0,002 mg Adrenalin bewirken auf die nicht vorbehandelte Iris eine sofort einsetzende und sich zu Beginn voll entfaltende mydriatische Reaktion. Mit 0,001 mg Adrenalin wurde (Kurve 14) eine paradoxe Miosis hervorgerufen. Eine anschließende Adrenalingabe von 0,002 mg bewirkte eine ausgesprochene Mydriasis.

Wie bei Acetylcholin, beginnt auch bei Adrenalin die Pupillenreaktion schon während des Injizierens der Versuchslösung. Der Haupteffekt bildet sich innerhalb einer Minute voll aus. (Eine Ausnahme macht Kurve 14. Die trägere Reaktion kann evtl. durch die zweimalige Vorderkammerpunktion und die dadurch verstärkte Irritation der Iris erklärt werden, Tyndall leicht +).

Der erreichte Mydriasewert wird bei Versuch 15 und 17 (0,001 und 0,002 mg Adrenalin) während 2 Stunden erhalten. Bei 14 (0,002 mg) setzt sofort nach Erreichen des Kulminationspunktes eine langsam über 3 Stunden verlaufende Rückbildung zur Ausgangsweite ein. Bei 16 (0,001 mg) ist dies ebenfalls der Fall, doch erfolgt die Rückbildung rascher, die Ausgangsweite ist nach 2 Stunden erreicht. Auf Kurven 15 und 17 wird dieselbe erst nach 4 Stunden erreicht.

Betrachten wir nun die Adrenalinwirkung auf die mit Pilokarpin vorbehandelte Iris, so überrascht das regelmäßige und prompte Ansprechen auf Adrenalin. Dosen von 0,001 und 0,002 mg Adrenalin rufen eine sofortige Mydriase hervor. Die erreichte Pupillenweite bleibt bei den Versuchen 19 (0,001), 20 (0,001), 22 (0,001), 25 (2mal 0,001 mg) während 30—70 Minuten bestehen. Bei Versuch 18 (0,001), 21 (0,002 und 0,001), und 24 (0,002 mg) hat sich der Haupteffekt innerhalb einer Stunde zurückgebildet. Abbildung 23 (0,002 mg) weist einen differenten Verlauf auf, doch kann der Schlußteil der Kurve wegen Vorderkammerreizung mit leichter Trübung des Kammerwassers nicht verwertet werden.

Das Kurvenendstück zeigt durchwegs einen ruhigen Verlauf. Nach 2—4 Stunden haben sich Mittelwerte eingestellt (sowohl nach 0,001, als auch nach 0,002 mg Adrenalin), die ungefähr auf Höhe der Pupillenausgangsweite liegen, und zwar 4mal unterhalb und 3mal auf Höhe dieses Wertes. Versuch 20 ist wegen Tod des Tieres nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend sehen wir, daß die Wirkung von 0,001—0,002 mg Adrenalin diejenige des instillierten Pilokarpins dominiert. Das Vorhandensein von Pilokarpin kann darin erkannt werden, daß die höchsten Mydriasewerte um zirka einen Millimeter tiefer liegen als bei den Adrenalinleerversuchen. Darüber hinaus kann der größte Pupillendurchmesser nie während 2 vollen Stunden gehalten werden. Auch haben die Pupillenweiten die Tendenz, nach 3 Stunden unterhalb der Ausgangsweiten zu liegen, während sie bei den Adrenalinleerversuchen sich auf diese Höhe oder darüber einstellen.

3. Adrenalin — Eserin

Auf die unter Eserin stehende Iris übt Adrenalin einen deutlich geringeren Einfluß aus. Dosen von 0,0005—0,007 mg bewirken eine momentane Pupillenerweiterung. Der Pupillenausgangswert wird jedoch nicht oder nur wenig überschritten. So ist auf Abbildung 26 der sichtbare Adrenalineffekt (0,001 mg) schon nach 10 Minuten erloschen, während auf Abbildung 30 (ebenfalls 0,001 mg) eine deutliche, gut 2 Stunden anhaltende Wirkung erkenntlich ist.

Vergleicht man die Kurven 27 und 28, so findet man nach Injektion von 0,002 mg Adrenalin einen stark differierenden Kurvenverlauf. Auf Abb. 27 bildet sich eine Pupillenweite entsprechend der Ausgangsgröße; bis zur zweiten Stunde sinken die Werte nicht wesentlich ab. Bei 28 erweitert sich die Pupille momentan ohne die Ausgangsweite zu erreichen. Nach wenigen

Minuten hat sich der Durchmesser zurückgebildet bis unter den durch Eserin erreichten miotischen Wert. Aus Kurve 31 ersieht man ein zweimaliges gutes Ansprechen, einmal auf 0,0005 mg, dann auf 0,001 mg Adrenalin. Die anschließend an die zweite Injektion erhaltene Mydriasis liegt über der Pupillenausgangsweite. Die Rückbildung setzt sofort ein und nach 3 Stunden entspricht der Kurvenverlauf demjenigen der Eserin-Sammelkurve. Mit 0,007 mg Adrenalin bildete sich auf Kurve 29 eine wenig über dem Ausgangswert liegende Pupillenweite, die während 90 Minuten bestehen bleibt, sich dann zurückbildet auf der Eserinsammelkurve entsprechende Werte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Adrenalinwirkung auf die unter Eserin stehende Iris eine instabile, unterschiedliche und — im Vergleiche zu den Pilocarpin-Adrenalinversuchen — auch deutlich geringere ist. Nach Erlöschen der erkennbaren Adrenalinwirkung, was bei dieser Dosierung nach 10 bis 180 Minuten der Fall sein kann, verläuft die Kurve entsprechend derjenigen des Eserins.

c) Betrachtung der Ergebnisse im Zusammenhang mit bestehender Literatur

1949 haben R. Gassenc und R. Cazaban Versuche beschrieben, bei denen sie verschiedene Pharmaka direkt in die Vorderkammer brachten. Acetylcholin injizierten sie in einer Menge von 4 mg pro dosi. Im Verlaufe von 10—15 Minuten trat darnach eine Verkleinerung des vertikalen Pupillendurchmessers auf 2,7—3 mm ein. Bis nach 24 Stunden hatte sich die Miosis zurückgebildet. Bei sechsfacher Dosis, also 24 mg Acetylcholin zusammen mit 4 mg Vitamin B wurde die Wirkung verstärkt und anhaltender. Vollständige Lösung der Miosis stellte sich erst nach 24—48 Stunden ein. Bei einem Falle konstatierten sie eine Trübung der hinteren Hornhautpartien, die sich jedoch nach einigen Tagen verlor.

Es ist auffallend, daß sie nach 4 mg eine relativ langsam entstehende Miosis verzeichneten, während hier mit 0,1 mg Acetylcholin eine sofortige Reaktion erzielt wurde.

Betrachten wir nun das Verhältnis zu Atropin. Beide Substanzen greifen an der motorischen Endplatte an. Indem Acetylcholin Einfluß auf die atropinisierte Iris ausübt, muß Atropin wenigstens teilweise von der motorischen Endplatte verdrängt, substituiert werden. W. R. Heß (1950) stellte eingehende Untersuchungen über die Acetylcholinwirkung am Sphincter iridis an. Er fand, daß zwischen Acetylcholin als Aktivator und Atropin als Hemmungsfaktor sich, je nach der Proportion, auf verschiedenen Spannungslagen Gleichgewichtszustände einstellten. Man trifft auf ähnliche Verhältnisse, wie sie zwischen Toxin und Antitoxin bestehen. So wird die Wirkung von Acetylcholin im Konzentrationsbereich von 10^{-6} durch Atropin von der Konzentration 10^{-7} paralyisiert. Solche Gleichgewichtszustände lassen sich bei verschiedenen

absoluten Konzentrationen von aktivierendem und hemmendem Faktor einstellen.

Bei vorliegenden Kurven kann man das Durchgehen durch Gleichgewichtszustände verschiedener Spannungslagen ebenfalls annehmen, doch ist eine sichere Interpretation wegen der großen Fehlerquellen nicht absolut möglich (siehe unten). Die Kurven verlaufen zwischen denjenigen der Atropin- und Acetylcholinleerversuche.

Auch Adrenalin ist durch R. Gassene in Dosen von 4 mg injiziert worden. Dabei erhielt er mächtige, sich innerhalb von 10—23 Sekunden entwickelnde Mydriasen, wobei der vertikale Durchmesser von 6 auf 11,5 mm anstieg. Die Mydriase hatte sich erst nach 24—48 Stunden zurückgebildet.

Im Vergleich zu den hier angestellten Versuchen zeigt sich das Resultat dieses quantitativen Unterschiedes deutlich. Eine so lang anhaltende Pupillenerweiterung war hier jedoch nicht notwendig. Niedrigere Dosen hatten den Vorteil, daß sie eher im Rahmen des Physiologischen blieben und konzentrationsbedingte Vorderkammerreizungen ausgeschlossen werden konnten. Daß diese kleinen Adrenalinmengen doch auch eine kraftvolle Wirkung hervorrufen können, zeigt die Einwirkung auf die unter Pilokarpin stehende Iris. Auch diese Stoffe greifen beide an den motorischen Endplatten an. Es dürften sich hier ähnliche Vorgänge abspielen, wie sie bei Acetylcholin und Atropin beschrieben wurden. Immerhin besteht ein Unterschied darin, daß Adrenalin auch auf den Musc. Dilator iridis Einfluß hat, während Pilokarpin vermutlich nur im Bereiche des Musc. Sphincter iridis wirkt. Ob nun Adrenalin das Pilokarpin substituiert und dadurch erschlaffend auf den Sphincter einwirkt oder ob es hauptsächlich die Dilatorwirkung ist, wodurch die Pilokarpinmiosis aufgehoben wird, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Doch scheint es wahrscheinlich zu sein, daß der schwache Dilator dies nicht allein erreichen würde und daher eine sphinctererschlaffende Komponente mit einer Rolle spielt.

Bei Eserin liegen die Verhältnisse anders. Dieses verhindert den Abbau des Acetylcholins durch Hemmung der Cholinesterase. Dadurch kommt es zu einer fortlaufenden Bildung von Acetylcholin (vgl. W. R. Heß, 1950, Acetylcholinwirkung am Musc. Sphincter iridis) und es bildet sich schließlich ein Antagonismus zwischen Adrenalin und Acetylcholin. Dabei scheint es, daß das physiologisch sich bildende Acetylcholin über das injizierte Adrenalin in Mengen von 0,001 bis 0,007 mg eher dominiert. Man könnte sich vorstellen, daß der Acetylcholineffekt auf den Musc. Sphincter iridis größer ist als der erschlaffende des Adrenalins und daß es daher verhältnismäßig kleinere Acetylcholinmengen braucht, um diese injizierten Adrenalinmengen aufzuwiegen.

d) Fehlerquellen und Mängel

Ich bin mir voll bewußt, daß diese Arbeit nur einen kleinen Beitrag zur gestellten Frage bildet und daß viele Probleme nicht oder zu ungenau ange-

gangen worden sind. So sollte gerade der Antagonismus von Adrenalin und Acetylcholin berücksichtigt und durch Versuche belegt werden. Dann ist die Zahl der Versuche, besonders der Leerversuche mit Adrenalin und Acetylcholin zu klein, um zu erlauben, absolute Schlüsse zu ziehen. Auch sollten die Einwirkungen des Larocains und der Narkose durch Spezialversuche abgeklärt werden. Es fehlen Konzentrationsbestimmungen der injizierten Pharmaka im Kammerwasser, da man immer an die Möglichkeit denken muß, daß unbemerkt Kammerwasser durch den Stichkanal abfließen kann und die Wirkstoffkonzentration dadurch herabgesetzt wird und daraus ein veränderter Kurvenverlauf resultiert. Weiter müßte der Eiweißgehalt des Kammerwassers nach der Punktion verfolgt werden und der evtl. Einfluß dieser Proteine auf die Pharmaka.

Diese Mängel und Fehlerquellen begrenzen den Wert der vorliegenden Untersuchungen und erschweren die genaue Interpretation.

Schlußfolgerungen

1. In direkten Kontakt mit der Iris des Kaninchens gebracht, haben die chemischen Mediatorsubstanzen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems eine momentan einsetzende, ausgeprägte und zeitlich begrenzte Pupillenreaktion zur Folge. Eine geeignete Größenordnung der Dosierung von Adrenalin ist 10^{-6} und von Acetylcholin 10^{-4} . Der Haupteffekt dauert bei Adrenalin durchschnittlich 1—2 Stunden, bei Acetylcholin bildet er sich rasch zurück, nach 15—60 Minuten ist ein mittlerer Wert erreicht, der sich dann sukzessive dem Ausgangswert nähert. Im Gegensatz zu den körperfremden auf die Iris wirkenden Pharmaka werden die körpereigenen durch im Gewebe bereitstehende Fermente abgebaut, inaktiviert. Dies erklärt die relativ kurzdauernde Pupillenreaktion.

2. Mit dieser Dosierung beherrscht man mit Acetylcholin die Atropinmydriase weitgehend. Der Haupteffekt des Acetylcholins wird nur wenig beeinträchtigt. Die Kurve läßt den Durchgang durch verschiedene Spannungsverhältnisse zwischen dem aktivierenden Faktor Acetylcholin und dem hemmenden Faktor Atropin erkennen.

3. Mit Adrenalin wirkt man mit der erwähnten Dosierung zuverlässig auf die Pilokarpinmiosis ein. Die Pilokarpinwirkung wird vorübergehend fast vollständig aufgehoben. Auch hier weist die Kurve verschiedene Spannungsverhältnisse zwischen aktivierendem Faktor Adrenalin und hemmendem Faktor Pilokarpin auf.

4. Auf die Eserinmiosis ist die Adrenalineinwirkung von unzuverlässiger und geringer Art. Der Verlauf der Eserinmiosis wird während wenigen Minuten bis zirka 3 Stunden in mydriatischem Sinne verändert, um dann wieder gemäß der Eserinwirkung sich weiter zu entwickeln.

LITERATURVERZEICHNIS

- Adler, F. H.: Physiology of the eye, Clinical Application. St. Louis, The C. V. Mosby Company. 1950. 136—186.
- Bacq, Z. M. et Bovet, D.: Dissociation pharmacologique des deux modes de commande nerveuse de la membrane nictitante du chat. C. R. Soc. Biol. CXVIII, 1935, 362—364.
- Bacq, Z. M.: Inhibition adrénalique et catécholoxydase. C. R. Soc. Biol. CXXVII, 1938. 341—343.
- Brown, G. L. and Feldberg, W.: The action of potassium on the superior cervical ganglion of the cat. J. Physiol. LXXXVI. 1936. 290—305.
- Boros, B. und Takats, J.: Die Frage der Doppelinnervation des Sphincter iridis im Lichte der Cannonschen Denervierungsgesetze. Graefes Archiv für Ophthalmologie und Augenheilkunde. 152. Band. 4./5. Heft. 1952. 319—334.
- Brücke, H. v., Hellauer F. H., Umrath, K.: Acetylcholin- und Aneuringehalt der Hornhaut und seine Beziehungen zur Nervenversorgung. Ophthalmologica Vol. 117, Nr. 1. 1949. 19—34.
- Budge, J. L. et Waller, A. V.: Action de la partie cervicale du nerf grand sympathique et d'une portion de la moëlle épinière sur la dilatation de la pupille. C. R. hebdomadaire des séances de l'Acad. des Sci. XXXIII. 1951. 370—374.
- Byrne, J. G.: Studies on the physiology of the eye, London. Lewis, 1942.
- Cannon, W. B.: The argument for chemical mediation of nerve impulses. Science, 1939. 521—527.
- Cannon, W. B. and Lissak, K.: Evidence for adrenalinie and adrenergic neurones. Amer. J. Physiol. CXXV, 1939. 765—777.
- Champy, C., Coujard, R., Coujard, C.: Sur la constitution du réseau sympathique terminal. Bull. Acad. Méd. CXXIX, 1945. 36—38.
- Duke-Elder, W. St.: Textbook of ophthalmology, Vol. I, 2 nd ed. repr, London, Kimpton. 1942.
- Feldberg, W.: Synthesis of acetylcholine in sympathetic ganglia and cholinergic nerves. J. Physiol. CI, 1943. 432—445.
- Fulton, J. F.: Physiology of the nervous system. 2nd ed. New York, Oxford Univ. Press 1943.
- Fulton, J. F.: The central nervous system: motor functions. Howells Textbook of Physiology, 15th ed. Philadelphia and London, Saunders, 1946. 178—304.
- Gaupp, R.: Die Neurosekretion des Sympathicus. Z. ges. Neurol. Psychiat. CLX, 1938. 357—360.
- Gassenc, R., et Cazaban, R.: Etude expérimentale de l'action intracamérienne de quelques médicaments usuels. Bull. et Mémoires de la Soc. Franç. d'Ophthalm. (Annales d'oculistique) 1949. 423—439.
- Gehry, B. M.: Histologische Untersuchungen über die sekretorische Tätigkeit menschlicher Sympathikusganglienzellen. Diss. Freiburg i. Br. 1940.
- Heß, W. R.: Vegetative Funktionen und Zwischenhirn. Basel, Benno Schwabe. 1947.
- Heß, W. R., und Koella, W.: Kleine Beiträge zur Biologie der Wirkstoffe. Sphincter iridis und Acetylcholin. Z. exper. Med. 1950. 116, 431.
- Heß, W. R., Koella, W., und Szabo, Th.: Experimentelle Studien über die antagonistische Innervation. Z. exper. Med. 1950. 115, 481.
- Heß, W. R.: Pupille und Zwischenhirn. Klin. Mbl. Augenheilkunde. CIII, 1939. 407 bis 413.

- Heymans, C. (Gand): Pharmacologie de la Pupille. Bulletin de la Soc. Belge d'Ophthalm. Nr. 91, 1949. 18—34.
- Howell, S.S.: Action et epinephrine on the normal human eye; use of stronger solutions for instillation. Arch. Ophthalm. XII, 1934. 833—841.
- Jaffe, N.S.: Cholinesterase in the aqueous on the eye. Arch. Ophthalm. 40. 273—278.
- Keil, F.C., and Root, W.S.: Parasympathetic sensitisation in the cat's eye. Amer. J. Physiol. CXXXII. 1941. 437—445.
- Kennard, M.A.: The cortical influence on the autonomic nervous system. VIII. Pupillary changes. Bumke and Foersters Handb. Neurol. II, 486. Berlin, Springer 1937.
- Kennard, M.A.: The precentral motor cortex (ed. by P.C. Bucy): Autonomic functions. Urbana, Univ. Of. Illinois Press. 1944.
- Langley, J. N., and Anderson, H. K.: On the mechanism of the movements of the iris. J. Physiol. XIII. 1892. 554—597.
- Lewandowsky, M.: Über eine Wirkung des Nebennierenextraktes auf das Auge. Zbl. Physiol. XII, 1898. 599—600.
- Lewandowsky, M.: Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf die glatten Muskeln, im besonderen des Auges. Arch. Anat. Physiol. (Physiol. Abt.), 1899. 360 bis 366.
- Magitot, A.: Physiologie oculaire clinique. Paris, Masson. 1946.
- Monnier, A. M., et Bacq, Z. M.: Dualité de mécanisme de la transmission neuromusculaire de l'excitation chez le muscle lisse. Arch. int. Physiol. XL, 1935. 485 bis 510.
- Nachmansohn, D.: Chemical mechanism of nervous action. In Green et al. Currents in Biochemical Research. New York, Interscience, 1946.
- Nachmansohn, D., and Rothenberg, M. A.: Chemical aspects of the transmission of nerve impulses. Spiegel, Progress in Neurol. and Psychiat. I. 59—75. New York, Interscience. 1946.
- Parsons, J. H.: On dilatation of the pupil from stimulation of the cortex cerebri. J. Physiol. XXVI. 1901. 366—379.
- Poos, F.: Über die Eignung der Pupille als Testobjekt für pharmakologische Reaktionen und Pharmakodiagnostik am Auge. Ergebn. Physiol. XLI. 1939. 882—916.
- Poos, F.: Pharmakologische und physiologische Untersuchungen an den isolierten Irimuskeln. Arch. exp. Path. Pharmak. CXXXVI. 1927. 307—551.
- Poos, F.: Die sog. paradoxe Adrenalinmydriase als sinnesphysiologisches Phänomen. Ophthalmologica, Vol. 118, Nr. 2 August 1949.
- Smith, W. K.: The functional significance of the rostral cingular cortex as revealed by its response to electrical excitation. J. Neurophysiol. VIII. 1945. 241—256.
- Tinel, J.: Le système nerveux végétatif. Paris, Masson. 1937.
- Valerio, M., et Blum, J. D.: Recherches sur l'action mydriatique de l'adrénaline en instillations. Influence des substances mouillantes. Ophthalmologica CXI. 1946. 193—219.
- Verjaal, A.: Localisatie van pupilstoornissen door pharmacologische reacties. Nederl. Tijdschr. Geneesk. LXXXVII. 1943. 1585—1538, 1721, 1812—1813.
- Walsh: Clinical Neuro Ophthalmology, Baltimore. The Williams & Wilkins Company. 1947. 205—209.
- Wormser, P.: Die Reaktion der Pupille auf Mydriatica nach Unterbrechung der sympathischen Pupillenbahn. S. Karger, Basel/New York, 1948.
- Wolf-Heidegger, G.: in Lehrbuch der Augenheilkunde, von M. Amsler, A. Brückner, A. Franceschetti, H. Goldmann, E. B. Streiff. S. Karger, Basel. 1948. 232.

C U R R I C U L U M V I T A E

Ich wurde am 23. Juni 1923 in St. Gallen geboren. Primarschulen und Gymnasium in St. Gallen, wo ich 1942 mit der Matura abschloß.

Die Hochschulstudien absolvierte ich an den Universitäten Bern und Zürich. 1949 bestand ich in Zürich das Eidgenössische Staatsexamen für Ärzte.

Bis 1951 Assistent der Basler Heilstätte in Davos, seither auf der medizinischen Abteilung des Kantonsspitals Olten tätig.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Amsler und Herrn P.-D. Dr. Fl. Verrey meinen herzlichen Dank aussprechen für die Anregungen und die Unterstützung, die ich bei der Ausführung meiner Arbeit von ihnen empfangen habe. An dieser Stelle sei auch dem Personal des Laboratoriums für ihre freundliche Mithilfe und für ihr Interesse herzlichst gedankt.

